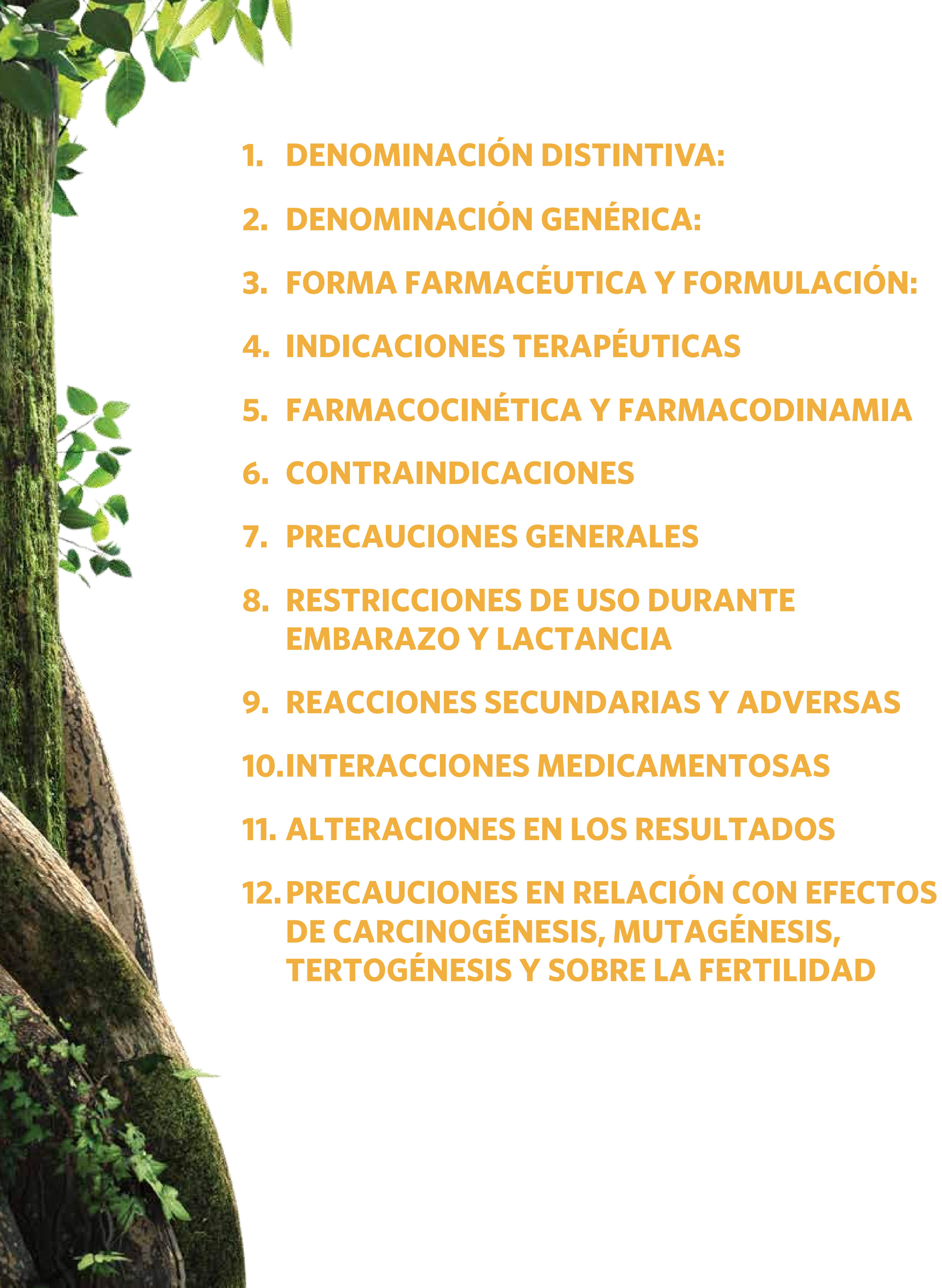
# IPP

## Información para prescribir amplia

NUEVO
REXULTI®
brexpiprazol
tabletas





1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:
2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:
3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:
4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS
5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA
6. CONTRAINDICACIONES
7. PRECAUCIONES GENERALES
8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA
9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS
10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS
12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERTOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD
13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN
14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL
15. PRESENTACIONES
16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO
17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN
18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO
19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA




## 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

**REXULTI®**

## 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Brexpiprazol

## 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Tableta

Cada tableta contiene:
Brexpiprazol ............................................... 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg
Excipiente cbp ............................................................................................ 1 tableta

## 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

**REXULTI®** está indicado:

- Tratamiento de la esquizofrenia
- Tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor

## 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

### Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción de brexpiprazol en el tratamiento del trastorno depresivo mayor o de la esquizofrenia. Sin embargo, la eficacia de brexpiprazol puede ser mediada a través de una combinación de actividad agonista parcial en receptores de serotonina $5\text{-HT}_{1A}$ y de dopamina $D_2$, y actividad antagonista en receptores $5\text{-HT}_{2A}$ de serotonina.

### Farmacodinamia

Brexpiprazol tiene alta afinidad (expresada como Ki) para múltiples receptores monoaminérgicos que incluyen a los receptores de serotonina $5\ \text{HT}_{1A}$ (0.12 nM), $5\text{-HT}_{2A}$ (0.47 nM), $5\text{-HT}_{2B}$ (1.9 nM), $5\text{-HT}_7$ (3.7 nM), dopamina $D_2$ (0.30 nM), $D_3$ (1.1 nM) y noradrenérgicas $\alpha_{1A}$ (3.8 nM), $\alpha_{1B}$ (0.17 nM), $\alpha_{1D}$ (2.6 nM) y $\alpha_{2C}$ (0.59 nM). Brexpiprazol actúa como un agonista parcial en los receptores $5\text{-HT}_{1A}$, $D_2$ y $D_3$, y como antagonista en los receptores $5\text{-HT}_{2A}$, $5\text{-HT}_{2B}$, $5\text{-HT}_7$, $\alpha_{1A}$, $\alpha_{1B}$, $\alpha_{1D}$ y $\alpha_{2C}$. Brexpiprazol también muestra afinidad por el receptor de histamina $H_1$ (19 nM) y por el receptor muscarínico $M_1$ (67% de inhibición a 10 μM).

### Electrofisiología ca díaca

A una dosis de 3 veces la dosis humana máxima recomendada para el

tratamiento de la esquizofrenia y de 4 veces la dosis humana máxima recomendada para el tratamiento adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, **REXULTI®** no prolonga el intervalo QTc a ningún grado clínicamente relevante.

## Farmacocinética

### Absorción

Después de la administración de una dosis única de **REXULTI®** tabletas, las concentraciones plasmáticas máximas de brexpiprazol se presentaron a las 4 horas después de la administración; y la biodisponibilidad oral absoluta de 95%. Las concentraciones en estado estable de brexpiprazol se alcanzaron a los 10-12 días de dosificación.

**REXULTI®** se puede administrar con o sin alimentos. La administración de una tableta de **REXULTI®** de 4 mg con una comida estándar no afectó significativamente la $C_{máx}$ o el área bajo la curva de brexpiprazol. Después de la administración de una sola dosis y de dosis múltiples una vez al día, la exposición a brexpiprazol ($C_{máx}$ y el área bajo la curva) aumentó proporcionalmente a la dosis administrada. Los estudios *in vitro* no indican que brexpiprazol sea un sustrato de los transportadores de fluxión tales como los MDRI (P-gp) y BCRP.

### Distribución

El volumen de distribución de brexpiprazol después de la administración intravenosa es alto (1.56 ± 0.418 L/kg), lo que indica distribución extravascular. Brexpiprazol se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (superior al 99%) a la albúmina sérica y α-1-glicoproteína ácida, y su unión a proteínas no se ve afectado por enfermedad renal o hepática. Con base en los resultados de estudios *in vitro*, la unión de brexpiprazol a proteínas no se ve afectada por la warfarina, diazepam y digitoxina.

### Metabolismo

Con base en estudios de metabolismo *in vitro* de brexpiprazol utilizando citocromo P450 recombinante humano (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), se demostró que el metabolismo de brexpiprazol está mediado, principalmente, por CYP3A4 y CYP2D6.

Brexpiprazol *in vivo* es metabolizado principalmente por enzimas CYP3A4 y CYP2D6. Después de la administración de una dosis única y de dosis múltiples, brexpiprazol y su principal metabolito, DM-3411, fueron las moléculas de fármaco predominantes en la circulación sistémica. En estado estable, DM-3411 representó del 23% al 48% de la exposición de brexpiprazol (área bajo la curva) en plasma. Se considera que DM-3411 no contribuye a los efectos terapéuticos de brexpiprazol.

Con base en los datos *in vitro,* brexpiprazol demostró poca o ninguna inhibición de las isoenzimas del CYP450.

### Excreción

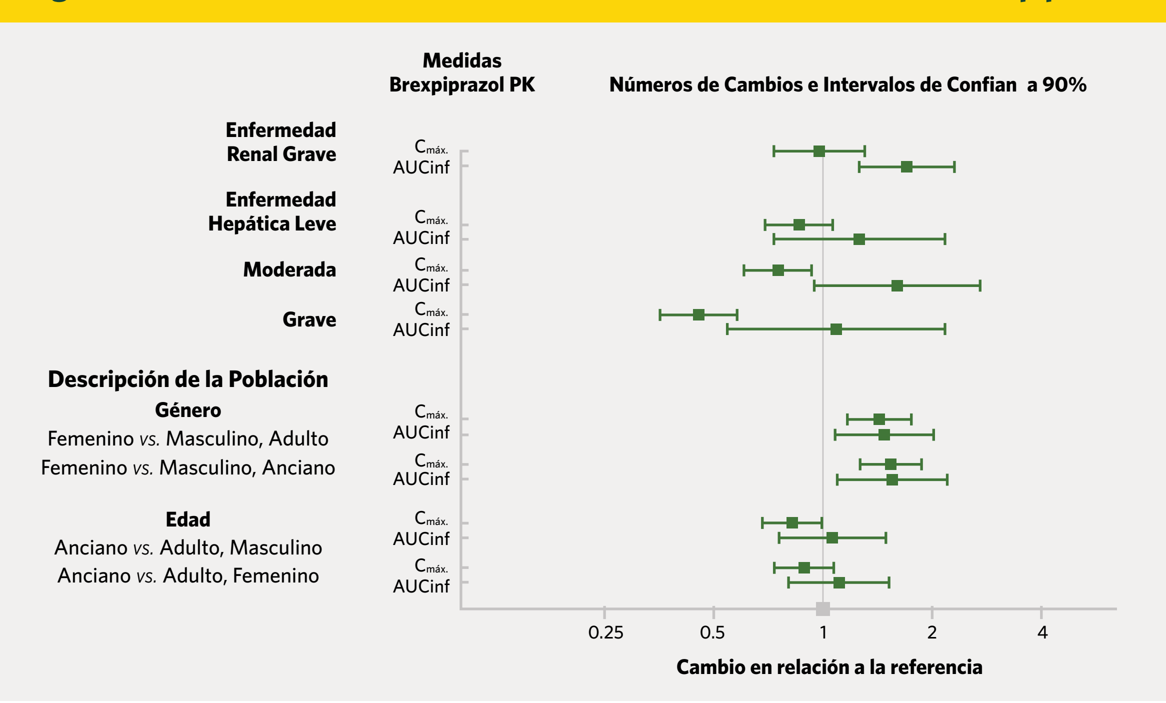
Después de una dosis oral única de brexpiprazol marcado [$^{14}C$], aproximadamente el 25% y el 46% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y heces, respectivamente. Menos del 1% de brexpiprazol, sin cambios, se excretó en la orina y aproximadamente el 14% de la dosis oral se recuperó sin camios en las heces. La depuración oral aparente de una tableta oral de brexpiprazol después de la administración una vez al día es de 19.8 (±11.4) mL/h/kg. Después de la administración de dosis múltiples, una vez al día, de **REXULTI®**, la vida media de eliminación terminal de brexpiprazol y su principal metabolito, DM-3411, fueron de 91 y 86 horas, respectivamente.

### Estudios en poblaciones específicas

Las exposiciones de brexpiprazol en poblaciones específicas se resumen en la Figura 1. El análisis farmacocinético de población indicó la exposición de brexpiprazol.

En pacientes con enfermedad renal moderada, fue mayor en comparación con pacientes con función renal normal.

**Figura 1: Efectos de los factores intrínsecos en la farmacocinética de brexpiprazol.**




### Estudios de interacciones medicamentosas

Los efectos de otros medicamentos sobre las exposiciones de brexpiprazol se resumen en la Figura 2. Con base en la simulación, se espera un incremento de 5.1 veces en los valores del área bajo la curva en estado estable, cuando se administran metabolizadores extensivos de CYP2D6 con inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4 fuertes. Se espera un incremento de 4.8 veces en los valores medios de área bajo la curva en estado estable en metabolizadores pobres de CYP2D6 administrados con inhibidores fuertes de CYP3A4. (Consultar 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

**Figura 2: Los efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de brexpiprazol.**

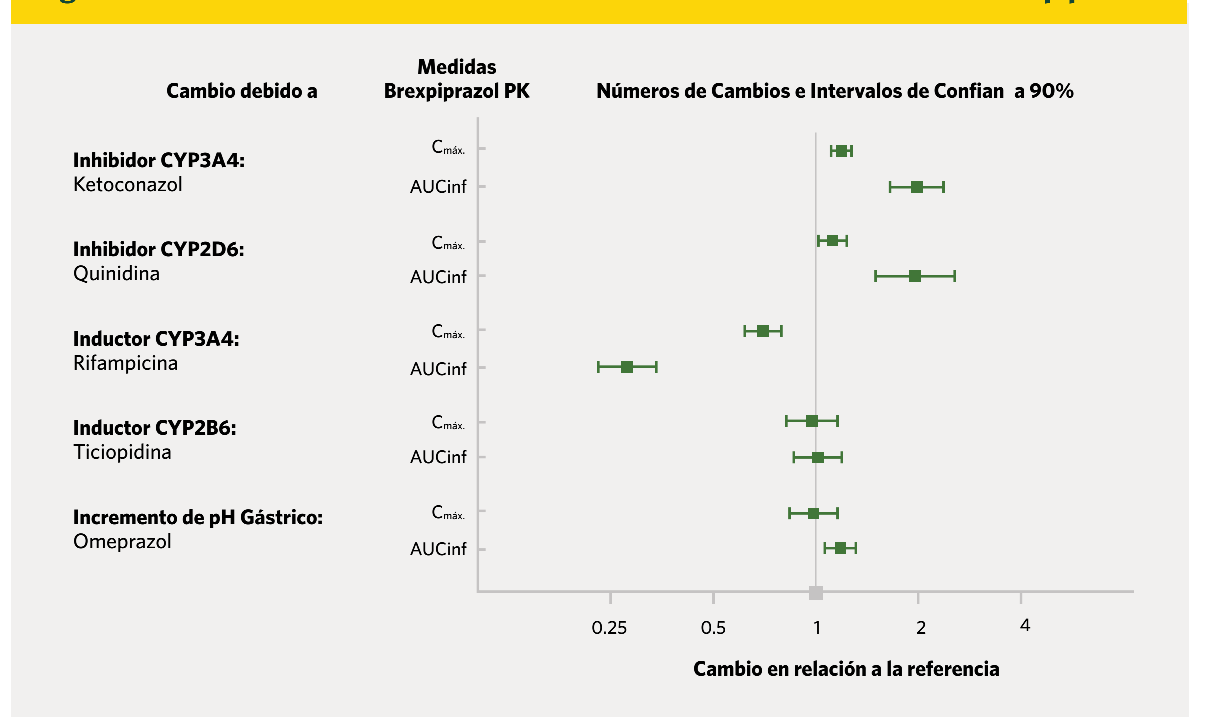
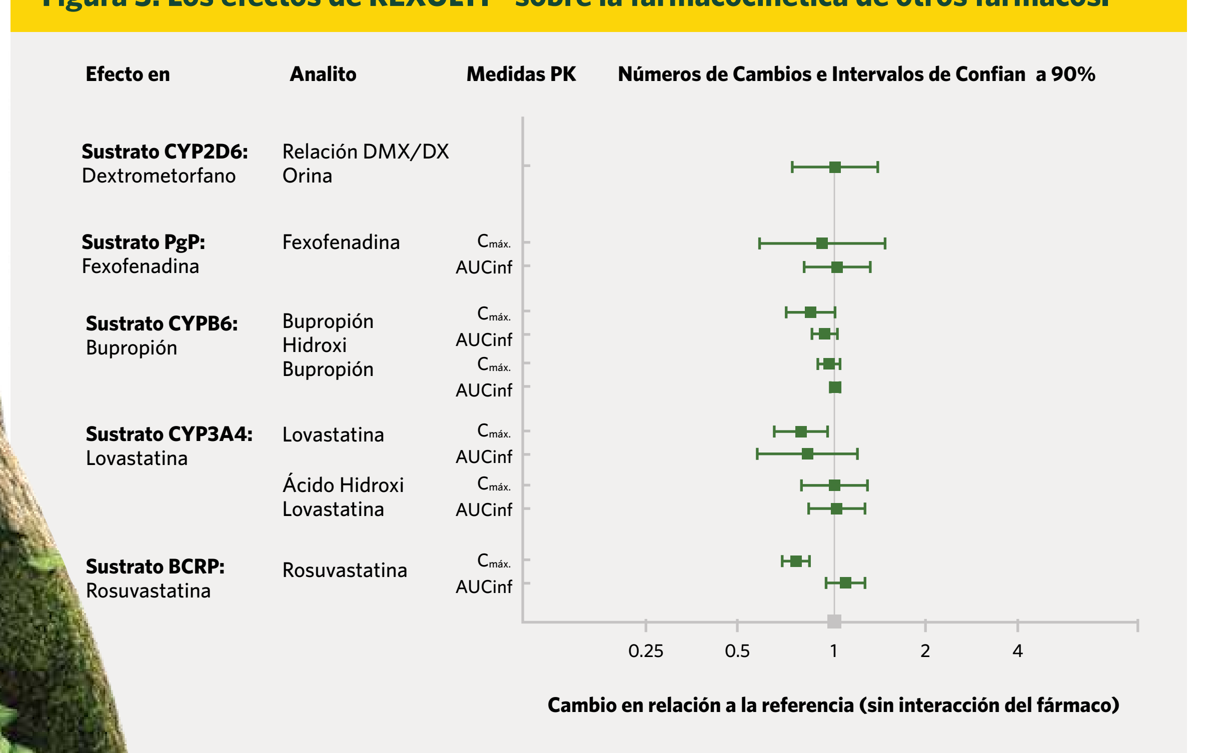



**Figura 3: Los efectos de REXULTI® sobre la farmacocinética de otros fármacos.**






# ESTUDIOS CLÍNICOS

## Tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor

La eficacia de **REXULTI®** en el tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor se evaluó en dos estudios clínicos de 6 semanas doble ciego controlados con placebo, a dosis fijas de pacientes adultos que cumplían los criterios del DSM-IV-TR para el trastorno depresivo mayor, con o sin síntomas de ansiedad, que tuvieron una respuesta inadecuada a la terapia del antidepresivo previo (1 a 3 cursos) en el episodio actual y que también mostraron una respuesta inadecuada a lo largo de las 8 semanas de tratamiento antidepresivo prospectivo (con escitalopram, fluoxetina, paroxetina de liberación controlada, sertralina, duloxetina de liberación retardada, o venlafaxina de liberación prolongada). La respuesta inadecuada durante la fase de tratamiento antidepresivo prospectivo se definió por tener síntomas persistentes sin una mejora sustancial en el transcurso del tratamiento.

Los pacientes en el estudio 228 (en adelante "estudio 1") fueron asignados de manera aleatoria a **REXULTI®** 2 mg una vez al día o al placebo. Los pacientes en el estudio 227 (en adelante "estudio 2") fueron asignados de manera aleatoria a **REXULTI®** 1 o 3 mg una vez al día o al placebo. Para los pacientes asignados de manera aleatoria a **REXULTI®**, todos los pacientes iniciaron el tratamiento a una dosis de 0.5 mg, una vez al día durante 1 semana. En la semana 2, la dosis de **REXULTI®** se incrementó a 1 mg en todos los grupos de tratamiento y se mantuvo a 1 mg o se incrementó a 2 mg o 3 mg una vez al día, con base en la asignación de tratamiento de la semana 3 en adelante. Las dosis se mantuvieron durante las 4 semanas restantes.

El criterio de valoración primario fue el cambio desde el estado basal hasta la semana 6 en la Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), una escala relacionada con el médico de 10-items utilizada para evaluar el grado de sintomatología depresiva, en donde 0 representa sin síntomas y 60 representa los peores síntomas.

En la asignación aleatoria, la puntuación media total de MADRS fue de 27. En los estudios 1 y 2, **REXULTI®** [+ antidepresivos (TAD)] 2 mg/día y 3 mg/día fue superior a placebo + TAD en la reducción de las medias de puntuación total de MADRS. Los resultados de los parámetros de eficacia primaria para los estudios clínicos a dosis fijas se muestran en la Tabla 1. La Figura 4 a continuación muestra el curso del tiempo de respuesta con base en la medida de eficacia primaria (MADRS) en el estudio 1.

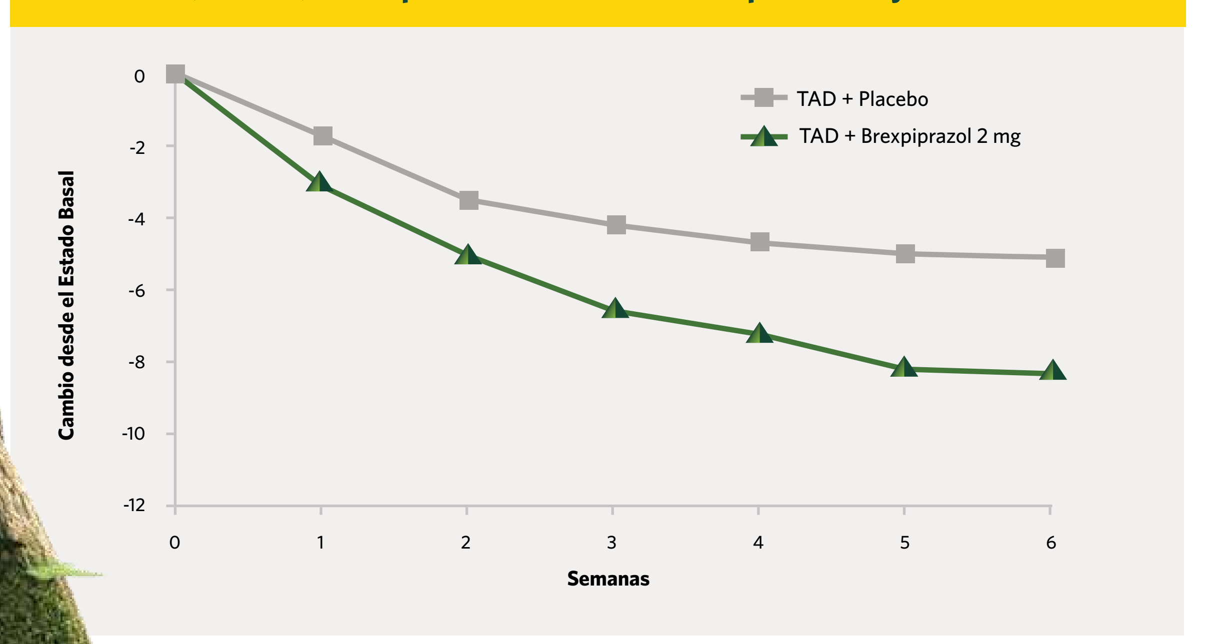
**Tabla 1: Resumen de resultados de eficacia pa a los estudios 1 y 2 para el tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor.**

| Medición de eficacia primaria: MADR | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Estudio | Grupo de tratamiento | N | Puntuación basal media (SD) | Media de mínimos cuadrados desde el estado basal (SE) | Diferencia del placebo sustraído [a] (IC 95%) |
| 1 | REXULTI® (2 mg/día)* + TAD | 175 | 26.9 (5.7) | -8.4 (0.5) | -3.2 (-4.9, -1.5) |
| | Placebo + TAD | 178 | 27.3 (5.6) | -5.2 (0.6) | -- |
| 2 | REXULTI® (1 mg/día) + TAD | 211 | 26.5 (5.6) | -7.6 (0.5) | -1.3 (-2.7, 0.1) |
| | REXULTI® (3 mg/día)* + TAD | 213 | 26.5 (5.3) | -8.3 (0.5) | -2.0 (-3.4 -0.5) |
| | Placebo + TAD | 203 | 26.5 (5.2) | -6.3 (0.5) | -- |

SD: Desviación estándar; SE: Error estándar; IC= Intervalo de confianza sin ajustar.
* Dosis estadísticamente significativas superiores al placebo.
[a] Diferencia (fármaco menos placebo) en cambio de la media de mínimos cuadrados desde el estado basal.

Un análisis de los subgrupos de población no sugirió respuesta diferencial con base en edad, género, raza o elección de antidepresivo prospectivo.

**Figura 4: Cambio desde el estado basal en la puntuación total de MADRS por visita del estudio (semana) en los pacientes con trastorno depresivo mayor en el estudio 1.**




## Esquizofrenia

La eficacia de **REXULTI®** en el tratamiento de adultos con esquizofrenia se demostró en dos ensayos clínicos de 6 semanas, aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, a dosis fijas en pacientes que cumplieron los criterios de DSM-IV-TR para esquizofrenia.

En ambos estudios, el estudio 231 (en adelante "estudio 3") y estudio 230 (en adelante "estudio 4"), los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a **REXULTI®** 2 o 4 mg una vez al día o al placebo. Los pacientes en los grupos de **REXULTI®** iniciaron tratamiento a una dosis de 1 mg una vez al día, los días 1 a 4. La dosis de **REXULTI®** se aumentó a 2 mg los días 5 a 7. La dosis se mantuvo a 2 mg una vez al día o se aumentó a 4 mg una vez al día, dependiendo de la asignación de tratamiento, durante las 5 semanas restantes.

El criterio de valoración primario de eficacia para ambos estudios clínicos fue el cambio desde el estado basal hasta la semana 6 en la puntuación total de la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS). La PANSS es una escala de 30 ítems que mide síntomas positivos de la esquizofrenia (7 ítems), los síntomas negativos de la esquizofrenia (7 ítems) y psicopatología general (16 ítems), cada uno calificado en una escala de 1 (ausente) a 7 (extremo); el intervalo de puntuaciones PANSS totales oscila de 30 (mejor) hasta 210 (peor).

En el estudio 3, **REXULTI®** 2 mg/día y 4 mg/día fue superior al placebo en la puntuación total de PANSS. En el estudio 4, **REXULTI®** 4 mg/día fue superior al placebo en la puntuación total de PANSS (Tabla 2). La Figura 5 muestra el curso del tiempo de respuesta con base en la medida de eficacia primaria (cambio desde el estado basal en la puntuación total de PANSS) en el estudio 3.

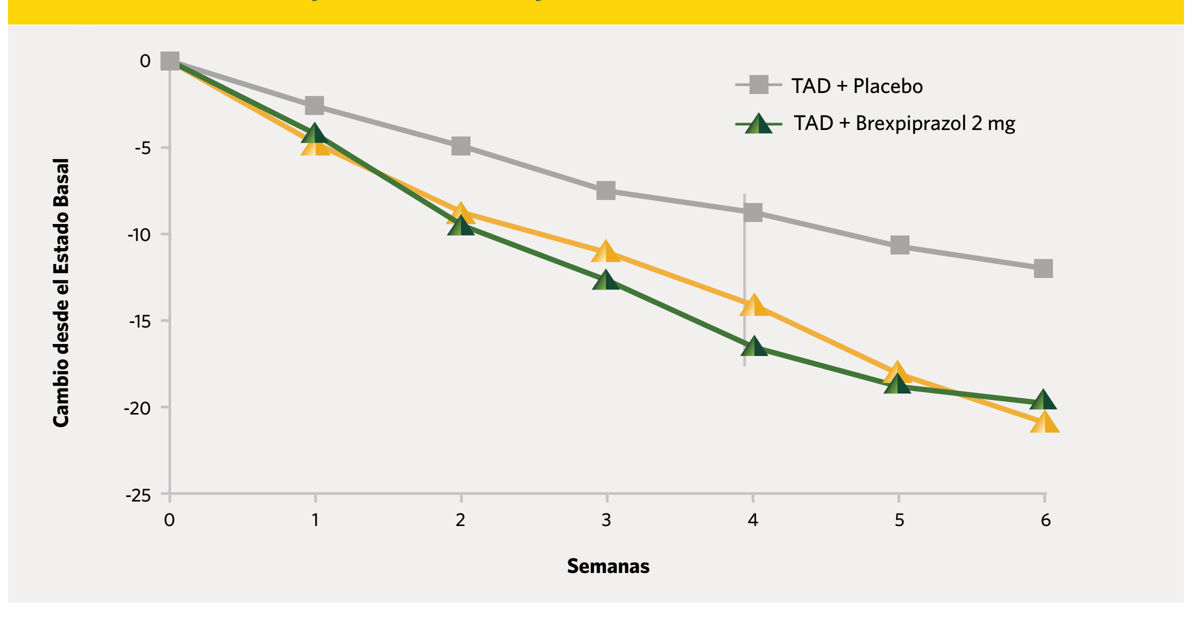
El análisis de subgrupos de población basado en edad, género y raza no sugiere sensibilidad diferencial.

**Tabla 2: Resumen de resultados de eficacia pa a estudios en esquizofrenia.**

| Medición Primaria de la Eficacia: ANSS | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Estudio | Grupo de tratamiento | N | Puntuación basal media (SD) | Media de mínimos cuadrados desde el estado basal (SE) | Diferencia del placebo sustraído [a] (IC 95%) |
| 3 | REXULTI® (2 mg/día)* | 180 | 95.9 (13.8) | -20.7 (1.5) | -8.7 (-13.1, -4.4) |
| | REXULTI® (4 mg/día)* | 178 | 94.7 (12.1) | -19.7 (1.5) | -7.6 (-12.0, -3.1) |
| | Placebo | 178 | 95.7 (11.5) | -12.0 (1.6) | -- |
| 4 | REXULTI® (2 mg/día) | 179 | 96.3 (12.9) | -16.6 (1.5) | -3.1 (-7.2, 1.1) |
| | REXULTI® (4 mg/día)* | 181 | 95.0 (12.4) | -20.0 (1.5) | -6.5 (-10.6 -2.4) |
| | Placebo | 180 | 94.6 (12.8) | -13.5 (1.5) | -- |

SD: Desviación estándar; SE: Error estándar; IC= Intervalo de confianza sin ajustar.
*Dosis estadísticamente significativas superiores al placebo.
[a]Diferencia (fármaco menos placebo) en cambio de la media de mínimos cuadrados desde el estado basal.

**Figura 5: Cambio desde el estado basal en la puntuación total de PANSS por visita del estudio (semana) en pacientes con esquizofrenia en estudio 3.**



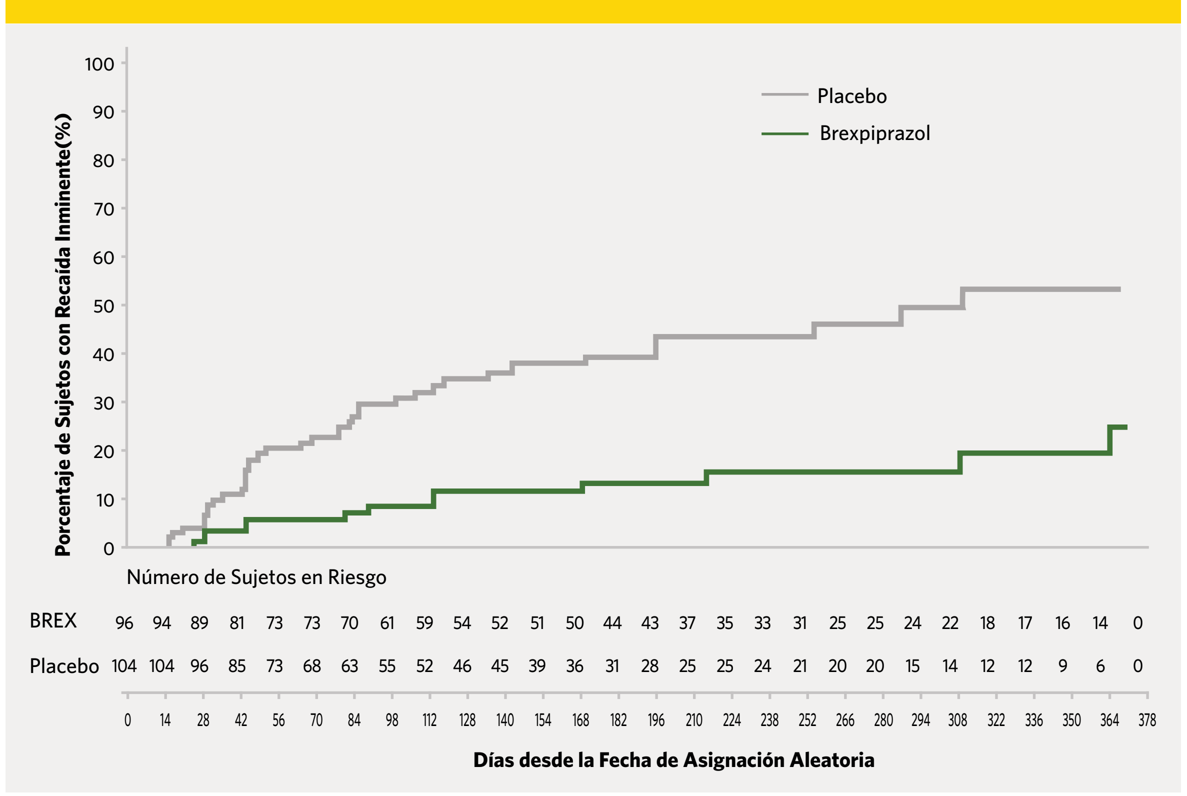

La seguridad y eficacia de **REXULTI®** como tratamiento de mantenimiento en adultos de 18 a 65 años de edad con esquizofrenia, se demostraron en una fase de mantenimiento del estudio de suspensión aleatorio (estudio 331-10-232, en adelante "estudio 5"). Los pacientes fueron estabilizados, durante al menos 12 semanas, en 1 a 4 mg/día de **REXULTI®** (N= 202). Después se asignaron de manera aleatoria en la fase de tratamiento doble ciego a **REXULTI®** continuo en su dosis estable alcanzada (N= 97) o se cambiaron a placebo (N= 105).

El criterio de valoración primario en el estudio 5 fue el tiempo desde la asignación aleatoria a la inminente recaída durante la fase doble ciego, definido como: 1) Puntuación de mejora CGI ≥ 5 (mínimamente peor) y un aumento a una puntuación > 4 en la desorganización conceptual de PANSS, conducta alucinatoria, desconfianza o ítems de contenido inusual del pensamiento, con un aumento de ≥ 2 en un ítem en específico artículo o un incremento ≥ 4 puntos en los cuatro ítems de PANSS combinados, 2) hospitalización por empeoramiento de los síntomas psicóticos, 3) comportamiento suicida actual, o 4) comportamiento violento/agresivo.

Un análisis provisional previamente especificado demostró, de manera estadísticamente significativa, un mayor tiempo hasta la recaída en pacientes asignados al azar al grupo de **REXULTI®** en comparación con pacientes tratados con placebo. El estudio clínico terminó prematuramente debido a que el mantenimiento de la eficacia había sido demostrado. Las curvas Kaplan-Meier de la proporción acumulada de pacientes con recaída durante la fase de tratamiento doble ciego para los grupos de **REXULTI®** y de placebo se muestran en la Figura 6. En el criterio de valoración secundario clave, la proporción de sujetos que cumplieron los criterios de recaída inminente, fue menor, de manera estadísticamente significativa, en los pacientes tratados con **REXULTI®** en comparación con el grupo placebo.



**Figura 6: Estimación de Kaplan-Meier del porcentaje de recaída inminente en el estudio 5.**




| Días | 0 | 14 | 28 | 42 | 56 | 70 | 84 | 98 | 112 | 128 | 140 | 154 | 168 | 182 | 196 | 210 | 224 | 238 | 252 | 266 | 280 | 294 | 308 | 322 | 336 | 350 | 364 | 378 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BREX | 96 | 94 | 89 | 81 | 73 | 73 | 70 | 61 | 59 | 54 | 52 | 51 | 50 | 44 | 43 | 37 | 35 | 33 | 31 | 25 | 25 | 24 | 22 | 18 | 17 | 16 | 14 | 0 |
| Placebo | 104 | 104 | 96 | 85 | 73 | 68 | 63 | 55 | 52 | 46 | 45 | 39 | 36 | 31 | 28 | 25 | 25 | 24 | 21 | 20 | 20 | 15 | 14 | 12 | 12 | 9 | 6 | 0 |

Nota: Un total de 202 sujetos fueron asignados de manera aleatoria. Entre ellos, un sujeto del placebo no tomó un medicamento durante la investigación y un sujeto de brexpiprazol no tuvo evaluaciones de eficacia posteriores a la asignación aleatoria. Estos dos sujetos fueron excluidos del análisis de eficacia.

## 6. CONTRAINDICACIONES

**REXULTI®** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a brexpiprazol o a cualquiera de sus componentes. Las reacciones incluyen edema facial, erupción, urticaria y anafilaxia.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

### Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia.

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 estudios clínicos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), en su mayoría, pacientes que tomaban fármacos antipsicóticos atípicos, reveló

un riesgo de muerte en los pacientes tratados con fármacos de 1.6 a 1.7 veces mayor que el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. Durante el transcurso de un típico estudio clínico controlado de 10 semanas, la tasa de mortalidad en pacientes tratados con el fármaco fue de aproximadamente 4.5%, en comparación con una tasa de aproximadamente el 2.6% en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, parece que la mayoría de las muertes fueron de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). **REXULTI®** no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

## Pensamientos y comportamientos suicidas en niños adolescentes y adultos jóvenes.

En los análisis agrupados de los estudios clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos (ISRS y otras clases de antidepresivos) que incluyeron aproximadamente 77,000 pacientes adultos y más de 4,400 pacientes pediátricos, la incidencia de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes menores de 24 años fue mayor en pacientes tratados con antidepresivos que en pacientes tratados con placebo. Las diferencias fármaco-placebo en el número de casos de pensamientos y comportamientos suicidas por cada 1,000 pacientes tratados se presentan en la Tabla 3.

No hubo suicidios en los estudios pediátricos. Hubo suicidos en los estudios en adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a alguna conclusión sobre el efecto del fármaco antidepresivo sobre el suicidio.

**Tabla 3: Diferencias de riesgo del número de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas en los estudios clínicos agrupados, controlados con placebo, de antidepresivos en pacientes pediátricos y adultos.**

| Intervalo de edad (años) | Diferencias fármaco-placebo en el número de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas por 1,000 pacientes. |
|---|---|
| | **Aumentos en comparación con placebo** |
| <18 | 14 pacientes adicionales |
| 18-24 | 5 pacientes adicionales |
| | **Disminuciones en comparación con placebo** |
| 25-64 | 1 paciente menos |
| ≥65 | 6 pacientes menos |

Se desconoce si el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes se extiende al uso a largo plazo, es decir, más allá de cuatro meses. Sin embargo, hay evidencia sustancial de los estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con trastorno depresivo mayor, de que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión.

Vigilar el agravamiento clínico y la presentación de pensamientos y comportamientos suicidas en todos los pacientes tratados con antidepresivos, especialmente durante los primeros meses de tratamiento farmacológico y en los momentos de cambio de dosis. Aconsejar a los miembros de la familia o a los cuidadores del paciente que estén alertas ante cambios en el comportamiento y avisen de esto al médico. Considerar el cambio de régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de **REXULTI®** en pacientes que experimenten un empeoramiento persistente de la depresión o que presenten la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas.

## Reacciones adversas cerebrovasculares incluyendo accidente cerebrovascular en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia.

En los estudios clínicos controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con demencia, los pacientes asignados de manera aleatoria al grupo de risperidona, de aripiprazol y de olanzapina tuvieron una mayor incidencia de accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio, incluyendo el accidente cerebrovascular fatal. **REXULTI®** no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

## Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Se ha informado de un complejo de síntomas potencialmente mortales denominado, algunas veces, Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) en asociación con la administración de fármacos antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del Síndrome Neuroléptico Maligno son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica. Los signos adicionales pueden incluir un incremento en la creatinfosfocinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha SNM, suspender inmediatamente **REXULTI®** y proporcionar tratamiento sintomático intensivo y vigilancia.

## Discinesia Tardía

La discinesia tardía, un síndrome que consiste en movimientos potencialmente irreversibles, involuntarios y discinéticos, puede desarrollarse en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos. El riesgo parece ser más alto entre las personas de edad avanzada, especialmente las mujeres de edad avanzada, pero no es posible predecir cuáles pacientes son más propensos a desarrollar el síndrome. Se desconoce si los fármacos antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

El riesgo de discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumentan con la duración del tratamiento, relativamente breve, incluso a dosis bajas. También se puede presentar después de la suspensión del tratamiento.

No se conoce ningún tratamiento para los casos establecidos de discinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si se suspende el tratamiento antipsicótico. El tratamiento antipsicótico en sí mismo, sin embargo, puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome, posiblemente, enmascarando el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso a largo plazo del síndrome.

Dadas estas consideraciones, **REXULTI®** se debe prescribir de manera que sea más probable que se reduzca el riesgo de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente, se debe reservar para los pacientes: (1) que padecen una enfermedad crónica que responde a los antipsicóticos; y (2) para quienes los tratamientos alternativos, efectivos y potencialmente menos dañinos no están disponibles o no son apropiados. En pacientes que requieren tratamiento crónico, usar la dosis más baja y la duración más corta del tratamiento necesaria para producir una respuesta clínica satisfactoria. Revaluar periódicamente la necesidad de tratamiento continuo.

Si se presentan signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente que toma **REXULTI®,** se debe considerar la suspensión del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con **REXULTI®** a pesar de la presencia del síndrome.

## Cambios metabólicos

Los fármacos antipsicóticos atípicos, incluyendo **REXULTI®**, han causado cambios metabólicos, como hiperglucemia, diabetes *mellitus*, dislipidemia y aumento de peso. Aunque se ha demostrado que todos los medicamentos en la clase, hasta la fecha, producen algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

### Hiperglucemia y Diabetes *Mellitus*

La hiperglucemia, en algunos casos extremos, asociada con cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, se ha descrito en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Se han descrito casos de hiperglucemia en pacientes tratados con **REXULTI®** (Consultar 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Evaluar la glucosa plasmática en ayunas, antes o poco después del inicio de la medicación antipsicótica y supervisar periódicamente durante el tratamiento a largo plazo.

#### Trastorno depresivo mayor

En los estudios clínicos de dosis fijas controlados con placebo, de 6 semanas de duración en pacientes con trastorno depresivo mayor, las proporciones de pacientes con cambios en la glucosa en ayunas de normal (< 100 mg/dL) a alta (≥ 126 mg/dL) y de limítrofe (≥ 100 y < 126 mg/dL) a alta, fueron similares en pacientes tratados con **REXULTI®** y placebo.

En los estudios abiertos de depresión a largo plazo, el 5% de los pacientes con glucosa en ayunas basal normal experimentaron un cambio a glucosa alta mientras tomaban **REXULTI®** + antidepresivo (TAD); el 25% de los sujetos con glucosa en ayunas, limítrofe, experimentaron cambios a glucosa alta. En combinación, el 9% de los sujetos con glucosa en ayunas, normal o limítrofe, experimentaron cambios a glucosa, en ayunas, alta durante los estudios de depresión a largo plazo.

#### Esquizofrenia

En los estudios clínicos de dosis fijas, controlados con placebo, de 6 semanas de duración en pacientes con esquizofrenia, las proporciones de pacientes con cambios en la glucosa en ayunas, de normal (< 100 mg/dL) a alta (≥ 126 mg/dL) o de limítrofe (≥ 100y < 126 mg/dL) a alta, fueron similares en pacientes tratados con **REXULTI®** y con placebo.

En los estudios abiertos de esquizofrenia, a largo plazo, el 8% de los pacientes con glucosa en ayunas, basal normal, experimentó un cambio de normal a alta mientras tomaba **REXULTI®**, el 17% de los sujetos con glucosa, en ayunas, limítrofe experimentaron cambios de limítrofe a alta. En combinación, el 10% de los sujetos con glucosa en ayunas, normal o limítrofe, experimentaron cambios a glucosa, en ayunas, alta durante los estudios de esquizofrenia a largo plazo.



### Dislipidemia

Los antipsicóticos atípicos causan alteraciones adversas en los lípidos. Antes o poco después del inicio de la medicación antipsicótica.

Obtener un perfil de lípidos en ayunas, basal y vigilar periódicamente durante el tratamiento.

### Lípidos

#### Trastorno depresivo mayor

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas, en pacientes con trastorno depresivo mayor, los cambios en el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en ayunas fueron similares en pacientes tratados con **REXULTI®** y placebo. La Tabla 4 muestra las proporciones de pacientes con cambios en triglicéridos, en ayunas.

**Tabla 4: Cambios en los triglicéridos en ayunas, en los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas de t astorno depresivo mayor.**

| Proporción de pacientes con cambios desde el estado basal al estado post-basal | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Triglicéridos** | **Placebo** | **1 mg/día** | **2 mg/día** | **3 mg/día** |
| ***Normal a alto***<br>(<150 mg/dL a ≥200 y <500 mg/dL) | 6%<br>(15/257)* | 5%<br>(7/145)* | 13%<br>(15/115)* | 9%<br>(13/150)* |
| ***Normal/limítrofe a muy alto***<br>(<200 mg/dL a ≥500 mg/dL) | 0%<br>(0/309)* | 0%<br>(0/177)* | 0.7%<br>(1/143)* | 0%<br>(0/179)* |

*Denota n/N donde:
N = Número total de sujetos que tenían una medición basal y al menos un resultado post-basal.
n = Número de sujetos con cambio.

En los estudios abiertos de depresión a largo plazo, los cambios en el colesterol basal en ayunas de normal a alto se reportaron en 9% (colesterol total), 3% (colesterol LDL) y cambios en el estado basal de normal a bajo se reportaron en el 14% (colesterol HDL) de los pacientes que tomaban **REXULTI®**. De pacientes con triglicéridos basales normales, 17% experimentaron cambios a alto y 0.2% experimentaron cambios a muy alto. En combinación, el 0.6% de los sujetos con triglicéridos en ayunas, normal o limítrofe, experimentaron cambios a triglicéridos en ayunas, muy alto, durante los estudios de depresión a largo plazo.

#### Esquizofrenia

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas, en pacientes con esquizofrenia, los cambios en el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en ayunas fueron similares en pacientes tratados con **REXULTI®** y placebo. La Tabla 5 muestra las proporciones de pacientes con cambios en triglicéridos, en ayunas.

**Tabla 5: Cambios en los triglicéridos en ayunas, en los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas de esqui ofrenia.**

| Proporción de pacientes con cambios desde el estado basal al estado post-basal | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Triglicéridos | Placebo | 1 mg/día | 2 mg/día | 3 mg/día |
| ***Normal a alto*** (<150 mg/dL a ≥200 y <500 mg/dL) | 6% (15/253)* | 10% (7/72)* | 8% (19/232)* | 10% (22/226)* |
| ***Normal/limítrofe a muy alto*** (<200 mg/dL a ≥500 mg/dL) | 0% (0/303)* | 0% (0/94)* | 0% (1/283)* | 0% (0/283)* |

*Denota n/N donde:
N = Número total de sujetos que tenían una medición basal y al menos un resultado post-basal.
n = Número de sujetos con cambio.

En los estudios abiertos de esquizofrenia a largo plazo, los cambios en el colesterol basal, en ayunas, de normal a alto se reportaron en 6% (colesterol total), 2% (colesterol LDL) y cambios en el estado basal de normal a bajo se reportaron en el 17% (colesterol HDL) de los pacientes que tomaban **REXULTI**®. De pacientes con triglicéridos basales normales, 13% experimentaron cambios a alto y 0.4% experimentaron cambios a muy alto. En combinación, el 0.6% de los sujetos con triglicéridos en ayunas, normal o limítrofe, experimentaron cambios a triglicéridos en ayunas, muy alto, durante los estudios de esquizofrenia a largo plazo.

## Aumento de peso

Se observó aumento de peso en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo **REXULTI**®. Vigilar el peso, en el estado basal y en adelante, con frecuencia.

### Trastorno depresivo mayor

La Tabla 6 muestra datos de ganancia de peso en la última visita y un porcentaje de pacientes adultos con ≥7% de aumento de peso al final de los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con trastorno depresivo mayor.

**Tabla 6: Aumento de peso en los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, a dosis fijas de t astorno depresivo mayor.**

| | Placebo n=407 | 1 mg/día n=225 | 2 mg/día n=187 | 3 mg/día n=228 |
|---|---|---|---|---|
| Cambio medio desde el estado basal (kg) a la última visita | | | | |
| Todos los pacientes | + 0.3 | + 1.3 | + 1.6 | + 1.6 |
| Proporción de pacientes con ≥7% de aumento de peso (kg) en cualquier visita | | | | |
| | 2% (8/407)* | 5% (11/225)* | 5% (9/187)* | 2% (5/228)* |

*Denota n/N donde:
N = Número total de sujetos que tenían una medición basal y al menos un resultado post-basal.
n = Número de sujetos con un cambio de ≥7%.



En los estudios abiertos de depresión a largo plazo, 4% de los pacientes suspendieron el fármaco debido al aumento de peso. **REXULTI**® se asoció con un cambio medio desde el estado basal en el peso de 2.9 kg en la semana 26 y de 3.1 kg en la semana 52. En los estudios abiertos de depresión a largo plazo, 30% de los pacientes presentaron un aumento ≥7% en el peso y 4% presentó una disminución de ≥7% en el peso.

### Esquizofrenia

La Tabla 7 muestra datos de ganancia de peso en la última visita y un porcentaje de pacientes adultos con ≥7% de aumento de peso al final de los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia.

**Tabla 7: Aumento de peso en los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, a dosis fijas, de esqui ofrenia.**

| | Placebo n=362 | 1 mg/día n=120 | 2 mg/día n=362 | 3 mg/día n=362 |
|---|---|---|---|---|
| Cambio medio desde el estado basal (kg) a la última visita | | | | |
| Todos los pacientes | + 0.2 | + 1.0 | + 1.2 | + 1.2 |
| Proporción de pacientes con ≥7% de aumento de peso (kg) en cualquier visita | | | | |
| | 4% (15/362)* | 10% (12/120)* | 11% (38/362)* | 10% (37/362)* |

*Denota n/N donde:
N = Número total de sujetos que tenían una medición basal y al menos un resultado post-basal.
n = Número de sujetos con un cambio de ≥7%.

En los estudios abiertos de esquizofrenia 0.6% de los pacientes suspendieron el fármaco debido al aumento de peso. **REXULTI**® se asoció con un cambio medio desde el estado basal en el peso de 2.9 kg en la semana 26 y de 3.1 kg en la semana 52. En los estudios abiertos de esquizofrenia, a largo plazo, 20% de los pacientes presentaron un aumento ≥7% en el peso y 10% presentó una disminución de ≥7% en el peso.

## Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Durante el tratamiento con agentes antipsicóticos se han reportado leucopenia y neutropenia. Se ha reportado agranulocitosis (incluyendo casos fatales) con otros agentes en esta clase.

Posibles factores de riesgo de leucopenia y neutropenia son recuento de leucocitos o recuento absoluto de neutrófilos bajos preexistentes y antecedentes de leucopenia o neutropenia inducida por fármacos. En pacientes con un recuento de leucocitos o recuento absoluto de neutrófilos preexistente bajó o con antecedentes de leucopenia o neutropenia inducida por fármacos, realizar un recuento sanguíneo completo frecuentemente durante los primeros meses de terapia. En tales pacientes, considerar la suspensión de **REXULTI**® a la primera señal de una disminución, clínicamente significativa, de los leucocitos en ausencia de otros factores causales.

Vigilar la presentación de fiebre u otros síntomas o signos de infección en los pacientes con neutropenia, clínicamente significativa, y tratarlos con prontitud.

Suspender **REXULTI®** en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm³ y seguir sus leucocitos hasta la recuperación.

## Hipotensión Ortostática y Síncope

Los antipsicóticos atípicos causan hipotensión ortostática y síncope. En general, el riesgo es mayor durante el inicio del tratamiento y al aumentar la dosis. En los estudios clínicos a corto plazo de **REXULTI®** + TAD, controlados con placebo, en los pacientes con trastorno depresivo mayor, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la hipotensión ortostática en pacientes tratados con **REXULTI®** + TAD en comparación con los pacientes que recibieron placebo + TAD incluyeron: mareos (2% *vs.* 2%) e hipotensión ortostática (0.1% *vs.* 0%). En los estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo de **REXULTI®** en los pacientes con esquizofrenia, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la hipotensión ortostática en pacientes tratados con **REXULTI®** en comparación con los pacientes que recibieron placebo incluyeron: mareos (2% *vs.* 2%), hipotensión ortostática (0.4% *vs.* 0.2%) y síncope (0.1% *vs.* 0%).

Los signos vitales ortostáticos deben ser vigilados en pacientes que son vulnerables a la hipotensión (por ejemplo, pacientes de edad avanzada, pacientes con deshidratación, hipovolemia, tratamiento concomitante con medicación antihipertensiva), pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anormalidades de la conducción) y pacientes con enfermedad cerebrovascular. **REXULTI®** no se ha evaluado en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular inestable. Tales pacientes se excluyeron de los estudios clínicos previos a la comercialización.

## Caídas

Los antipsicóticos, incluyendo **REXULTI®**, pueden causar somnolencia, hipotensión ortostática, inestabilidad motora y sensorial, lo que puede conducir a caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. Para los pacientes con enfermedades, condiciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, completar las evaluaciones de riesgo de caída cuando se inicia el tratamiento con antipsicóticos y de manera recurrente para pacientes con tratamiento antipsicótico a largo plazo.

## Convulsiones

Al igual que otros antipsicóticos, **REXULTI®** puede causar convulsiones. Este riesgo es mayor en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyen el umbral de la convulsión. Las condiciones que disminuyen el umbral de la convulsión pueden ser más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

## Desregulación de la temperatura corporal

Los antipsicóticos atípicos pueden interrumpir la capacidad del cuerpo para reducir su temperatura central. El ejercicio extenuante, la exposición al calor extremo, la deshidratación y los medicamentos anticolinérgicos pueden contribuir a una elevación en la temperatura central del cuerpo; utilizar **REXULTI®** con precaución en pacientes que experimenten estas condiciones.



## Disfagia

La alteración de la motilidad esofágica se han asociado con la administración de fármacos antipsicóticos. Los fármacos antipsicóticos, incluyendo **REXULTI®**, deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de aspiración.

## Trastornos del control de impulsos/ Comportamientos compulsivos

Muy raramente se han notificado reportes posteriores a la comercialización sobre trastornos del control de impulsos, incluido el juego en pacientes tratados con brexpiprazol y otros antipsicóticos con actividad agonista parcial en los receptores de dopamina. Los pacientes con antecedentes de trastornos del control de impulsos pueden estar en mayor riesgo y deben controlarse cuidadosamente. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estas conductas como anormales, es importante que los prescriptores pregunten a los pacientes o sus cuidadores específicamente sobre el desarrollo de nuevos o aumento de trastornos de control de impulsos u otras conductas compulsivas mientras reciben tratamiento con brexpiprazol. Cabe señalar que los síntomas de control de los impulsos pueden estar asociados con el trastorno subyacente. Los comportamientos compulsivos pueden provocar daños al paciente y a otros si no los reconoce.

## Potencial de deterioro cognitivo y motor

**REXULTI®**, al igual que otros antipsicóticos, tiene el potencial para alterar el juicio, pensamiento o habilidades motoras. En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, en pacientes con trastorno depresivo mayor, se reportó somnolencia (incluyendo sedación e hipersomnia) en el 4% de los pacientes tratados con **REXULTI®** + TAD en comparación con el 1% de los pacientes con placebo + TAD.

En los estudios clínicos de 6 semanas controlados con placebo, en pacientes con esquizofrenia, se reportó somnolencia (incluyendo sedación e hipersomnia) en el 5% de los pacientes tratados con **REXULTI®** en comparación con el 3% de los pacientes con placebo.

Los pacientes deben ser advertidos acerca de operar maquinaria peligrosa, incluyendo vehículos de motor, hasta que tengan una certeza razonable de que la terapia con **REXULTI®** no les afecta de manera adversa.

## Población Especial

<u>Uso pediátrico</u>
No se ha establecido la seguridad ni eficacia en pacientes pediátricos. Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos.

<u>Uso geriátrico</u>
Los estudios clínicos de eficacia de **REXULTI®** no incluyeron pacientes mayores de 65 años para determinar si ellos responden de manera diferente a

los pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada se debe elegir con precaución, de manera usual comenzando en el extremo inferior del intervalo de dosificación reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal y cardíaca, enfermedades concomitantes y otros tratamientos farmacológicos.

Con base en los resultados de un estudio de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética, la farmacocinética de la administración oral una vez al día de brexpiprazol (hasta 3 mg/día durante 14 días), como terapia adyuvante en el tratamiento de sujetos de edad avanzada (70 a 85 años, N=11) con trastorno depresivo mayor, fueron comparables a los observados en sujetos adultos con trastorno depresivo mayor.

Los fármacos antipsicóticos aumentan el riesgo de muerte en los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia. **REXULTI®** no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

#### Metabolizadores pobres de CYP2D6

Se recomienda un ajuste de dosis en metabolizadores pobres de CYP2D6 conocidos, ya que estos pacientes tienen concentraciones más altas de brexpiprazol que los metabolizadores normales de CYP2D6. Aproximadamente 8% de los caucásicos y 3-8% de los estadounidenses negro/africanos no pueden metabolizar los sustratos de CYP2D6 y se clasifican como metabolizadores pobres (Consultar 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

#### Enfermedad hepática

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave (puntuación de Child-Pugh 27). Los pacientes con enfermedad hepática, de moderada a grave (puntuación de Child-Pugh 27) tuvieron generalmente una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función hepática normal (Consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). Una mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas con **REXULTI®** (Consultar 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

#### Enfermedad renal

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con enfermedad renal moderada, grave o en etapa terminal (CLcr <60 mL/minuto). Los pacientes con función renal deteriorada (CLcr <60 mL/minuto) tuvieron mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función renal normal (Consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). Una mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas con **REXULTI®** (Consultar 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

#### Otras poblaciones específicas

No se requiere ajustar la dosis de **REXULTI®** con base en el sexo, raza o estado de tabaquismo de un paciente (Consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

### Abuso y dependencia del fármaco

#### Sustancia controlada

**REXULTI®** no es una sustancia controlada.



#### Abuso

Los animales a los que se les permitió el acceso a **REXULTI®** no se autoadministraron el fármaco, lo que sugiere que **REXULTI®** no tiene propiedades adictivas.

#### Dependencia

Los seres humanos y los animales que recibieron la administración crónica de **REXULTI®** no mostraron signos de abstinencia después de suspender el fármaco. Esto sugiere que **REXULTI®** no produce dependencia física.

## 8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA

### Embarazo

#### Resumen de riesgos

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con **REXULTI®** en mujeres embarazadas para informar de los riesgos asociados al fármaco. Sin embargo, los neonatos cuyas madres se han expuesto a fármacos antipsicóticos como **REXULTI®**, durante el tercer trimestre del embarazo, están en riesgo de experimentar síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia. En los estudios de reproducción animal, no se observó teratogenicidad con la administración oral de brexpiprazol, en conejas y ratas preñadas, durante la organogénesis a dosis de hasta 73 y 146 veces, respectivamente, la dosis humana máxima recomendada de 4 mg/día sobre una base de un mg/m$^2$. Sin embargo, cuando se administró brexpiprazol a las ratas preñadas, durante el periodo de organogénesis y hasta la lactancia, el número de muertes perinatales de crías aumentó a 73 veces la dosis humana máxima recomendada (Consultar Datos). Se desconoce el riesgo de antecedentes de defectos congénitos graves y de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y de aborto involuntario en los embarazos, clínicamente reconocido, es de 2 a 4% y del 15 al 20% respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se han reportado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluyendo agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación en neonatos cuyas madres estuvieron expuestas a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo. Estos síntomas han variado en intensidad. Algunos neonatos se recuperaron dentro de horas o días sin un tratamiento específico; otros requirieron hospitalización prolongada. Vigilar a los neonatos en busca de aparición de síntomas extrapiramidal o síntomas de abstinencia y controlar adecuadamente los síntomas.

#### Datos

Datos en animales

Las ratas preñadas fueron tratadas con dosis orales de 3, 10 y 30 mg/kg/día (7.3, 24 y 73 veces la dosis humana máxima recomendada, sobre una base mg/m$^2$) de brexpiprazol durante el periodo de organogénesis. Brexpiprazol no fue

teratogénico y no causó efectos adversos en el desarrollo con dosis de hasta 73 veces la dosis humana máxima recomendada.

Las hembras conejo preñadas fueron tratadas con dosis orales de 10, 30 y 150 mg/kg/día (49, 146 y 730 veces la dosis humana máxima recomendada) de brexpiprazol durante el periodo de organogénesis. Brexpiprazol no fue teratogénico y no causó efectos adversos en el desarrollo con dosis de hasta 146 veces la dosis humana máxima recomendada. Se observaron hallazgos de disminución de peso, osificación retardada y mayor incidencia de variaciones esqueléticas y viscerales, en fetos, a 730 veces la dosis humana máxima recomendada, una dosis que indujo toxicidad materna.

En un estudio en el que se administraron dosis orales de 3, 10 y 30 mg/kg/día (7.3, 24 y 73 veces la dosis humana máxima recomendada) a ratas preñadas, durante el período de la organogénesis y hasta la lactancia, el número de crías que nacieron vivas disminuyó y aumentó el número de muertes postnatales prematuras a una dosis de 73 veces la dosis humana máxima recomendada. La lactancia deteriorada por las madres, el bajo peso al nacer y la disminución del aumento de peso en las crías se observaron a 73 veces, pero no a 24 veces la dosis humana máxima recomendada.

## Lactancia

**Resumen de riesgos**

No se han realizado estudios de lactancia para evaluar la presencia de brexpiprazol en la leche humana, los efectos de brexpiprazol en el infante alimentado con leche materna o los efectos de brexpiprazol en la producción de leche. Brexpiprazol está presente en la leche de rata. Los beneficios en el desarrollo y salud de la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de tomar **REXULTI®**, así como los efectos adversos potenciales en el lactante de **REXULTI®** o de la condición materna subyacente.

# 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en la sección 7 (PRECAUCIONES GENERALES) del prospecto:

- Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia.
- Pensamientos y comportamientos suicidas en adolescentes y adultos jóvenes.
- Reacciones adversas cerebrovasculares incluyendo accidente cerebrovascular en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia.
- Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM).
- Discinesia tardía.
- Cambios metabólicos.
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis.
- Hipotensión ortostática y síncope.
- Caídas.
- Convulsiones.
- Desregulación de la temperatura corporal.
- Disfagia.
- Trastornos del control de impulsos/comportamientos compulsivos.
- Potencial de deterioro cognitivo y motor.



## Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

## Trastorno depresivo mayor

Se evaluó la seguridad de **REXULTI®** en 1,054 pacientes (18 a 65 años de edad) con diagnóstico de trastorno depresivo mayor que participaron en dos estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, a dosis fijas en pacientes con trastorno depresivo mayor en los que **REXULTI®** se administró en dosis de 1 a 3 mg diarios como tratamiento adyuvante a la terapia antidepresiva continua; los pacientes en el grupo placebo continuaron para recibir terapia antidepresiva.

**Reacciones adversas reportadas como razones para la suspensión del tratamiento**

Un total de 3% (17/643) de los pacientes tratados con **REXULTI®** y 1% (3/411) de los pacientes tratados con placebo suspendieron el medicamento debido a reacciones adversas.

**Reacciones adversas frecuentes**

Las reacciones adversas asociadas con el uso adyuvante de **REXULTI®** (incidencia de 2% o mayor e incidencia de **REXULTI®** adyuvante mayor que la del placebo adyuvante) que ocurrieron durante la terapia aguda (hasta 6 semanas en pacientes con trastorno depresivo) se muestran en la Tabla 8.

**Reacciones adversas relacionadas con la dosis en los estudios clínicos del trastorno depresivo mayor.**

En los estudios 1 y 2, entre las relaciones adversas que ocurrieron a una incidencia de

≥2% en los pacientes tratados con **REXULTI®** + TAD, la incidencia de acatisia y de inquietud aumentaron con los incrementos en la dosis.

## Esquizofrenia

Se evaluó la seguridad de **REXULTI®** en 852 pacientes (de 18 a 65 años), diagnosticados con esquizofrenia, que participaron en dos estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, a dosis fijas, en los que **REXULTI®** se administró en dosis diarias de 1 mg, 2 mg y 4 mg (Consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA [ESTUDIOS CLÍNICOS]).

**Reacciones adversas frecuentes**

Las reacciones adversas asociadas con **REXULTI®** (incidencia de 2% o mayor, e incidencia de **REXULTI®** mayor que la incidencia con placebo) que ocurrieron durante los estudios clínicos a corto plazo (hasta 6 semanas) en pacientes con esquizofrenia se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 8: Reacciones adversas en los estudios clínicos agrupados, de 6 semanas, controlados con placebo, a dosis fijas de t astorno depresivo mayor (estudios 1 y 2).***

| | Placebo n=411 | REXULTI 1 mg/día n=226 | REXULTI 2 mg/día n=188 | REXULTI 3 mg/día n=229 | REXULTI Todas n=643 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos gastrointestinales** | | | | | |
| Estreñimiento | 1% | 3% | 2% | 1% | 2% |
| **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración** | | | | | |
| Fatiga | 2% | 3% | 2% | 5% | 3% |
| **Infecciones e infestaciones** | | | | | |
| Nasofaringitis | 2% | 7% | 1% | 3% | 4% |
| **Investigaciones** | | | | | |
| Aumento de peso | 2% | 7% | 8% | 6% | 7% |
| Disminución de cortisol sanguíneo | 1% | 4% | 0% | 3% | 2% |
| **Metabolismo y nutrición** | | | | | |
| Aumento del apetito | 2% | 3% | 3% | 2% | 3% |
| **Trastornos del sistema nervioso** | | | | | |
| Acatisia | 2% | 4% | 7% | 14% | 9% |
| Cefálea | 6% | 9% | 4% | 6% | 7% |
| Somnolencia | 0.5% | 4% | 4% | 6% | 5% |
| Temblores | 2% | 4% | 2% | 5% | 4% |
| Mareo | 1% | 1% | 5% | 2% | 3% |
| **Trastornos psiquiátricos** | | | | | |
| Ansiedad | 1% | 2% | 4% | 4% | 3% |
| Inquietud | 0% | 2% | 3% | 4% | 3% |

*Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2% de los pacientes tratados con REXULTI® y a una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo.

**Tabla 9: Reacciones adversas en los estudios clínicos de esquizofrenia, agrupados de 6 semanas, controlados con placebo a dosis fijas estudios 3 y 4).***

| | Placebo n=368 | REXULTI 1 mg/día n=120 | REXULTI 2 mg/día n=368 | REXULTI 3 mg/día n=364 | REXULTI Todas n=852 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Trastornos gastrointestinales** | | | | | |
| Dispepsia | 2% | 6% | 2% | 3% | 3% |
| Diarrea | 2% | 1% | 3% | 3% | 3% |
| **Investigaciones** | | | | | |
| Aumento de peso | 2% | 3% | 4% | 4% | 4% |
| Aumento de creatinfosfocinasa en sangre | 1% | 4% | 2% | 3% | 2% |
| **Trastornos del sistema nervioso** | | | | | |
| Acatisia | 5% | 4% | 5% | 7% | 6% |
| Temblores | 1% | 2% | 2% | 3% | 3% |
| Sedación | 1% | 2% | 2% | 3% | 2% |

*Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2% de los pacientes tratados con REXULTI® y a una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo.

## Síntomas extrapiramidales

**Trastorno depresivo mayor**

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con síntomas extrapiramidales reportadas, excluyendo acatisia, fue de 6% para pacientes tratados con **REXULTI®** + TAD *vs.* el 3% para los pacientes tratados con placebo + TAD. La incidencia de eventos de acatisia para los pacientes tratados con **REXULTI®** + TAD fue de 9% *vs.* el 2% para los pacientes tratados con placebo + TAD.

En los estudios de trastorno depresivo mayor, de 6 semanas, controlados con placebo, los datos fueron recolectados, objetivamente en la Escala de Valoración de Simpson Angus (SAS) para síntomas extrapiramidales, la Escala de Valoración de Acatisia de Barnes (BARS) para la acatisia y la Puntuación de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) para discinesia. El cambio medio desde el estado basal a la última visita para los pacientes tratados con **REXULTI®** + TAD para la Escala de Simpson-Angus, Escala de acatisia de Barnes y la AIMS fue comparable al de los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que cambió de normal a anormal fue mayor en pacientes tratados con **REXULTI®** + TAD *vs.* pacientes tratados con placebo + TAD para la BARS (4% *vs.* 0.6%) y la SAS (4% *vs.* 3%).

**Esquizofrenia**

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con síntomas extrapiramidales reportadas, excluyendo acatisia, fue de 5% para pacientes tratados con **REXULTI®** *vs.* el 4% para los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia para los pacientes tratados con **REXULTI®** fue de 6% *vs.* el 5% para los pacientes tratados con placebo.

En los estudios de esquizofrenia de 6 semanas controlados con placebo a dosis fijas, los datos fueron recolectados objetivamente en la Escala de Valoración de Simpson Angus (SAS) para síntomas extrapiramidales, la Escala de Valoración de Acatisia de Barnes (BARS) para la acatisia y la Puntuación de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) para discinesia. El cambio medio desde el estado basal a la última visita para los pacientes tratados con **REXULTI®** para la Escala de Simpson-Angus, Escala de acatisia de Barnes y la AIMS fue comparable al de los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que cambió de normal a anormal fue mayor en pacientes tratados con **REXULTI®** *vs.* pacientes tratados con placebo para la BARS (2% *vs.* 1%) y la SAS (7% *vs.* 5%).

### Distonía

Los síntomas de distonía se pueden presentar en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello progresando algunas veces a la opresión de la garganta, dificultad para deglutir, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Mientras que estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, en general se presentan con más frecuencia y con mayor intensidad con alta potencia y a dosis más altas de los fármacos antipsicóticos de primera generación. Se observó un elevado riesgo de distonía aguda en grupos de hombres y jóvenes.

### Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación previa a la comercialización de REXULTI®

Otras reacciones adversas (frecuencia ≥1% mayor que la del placebo) dentro de los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en pacientes con trastorno depresivo mayor y esquizofrenia, se muestran a continuación. La siguiente lista no incluye las reacciones adversas: 1) que ya aparecen en las tablas anteriores o en otros lugares en el etiquetado, 2) para las que la causa del fármaco sea remoto, 3) las que fueron tan generales, como poco informativas, 4) las que no se considera que tengan implicaciones clínicamente significativas o 5) las que ocurrieron a una tasa igual o menor que las del placebo.

- *Trastornos oculares:* visión borrosa.
- *Trastornos gastrointestinales:* náuseas, boca seca, hipersecreción salival, dolor abdominal, flatulencia.
- *Infecciones e infestaciones:* infección de vías urinarias.
- *Investigaciones:* aumento de la prolactina en sangre.
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* mialgia.
- *Trastornos psiquiátricos:* sueños anormales, insomnio.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* hiperhidrosis.



# 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

## Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con REXULTI®

| Tabla 10: Interacciones medicamentosas clínicamente importantes con REXULTI® | | |
|---|---|---|
| **Inhibidores de CYP3A4 fuertes** | | |
| Impacto clínico | El uso concomitante de **REXULTI®** con inhibidores fuertes de CYP3A4 aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con el uso de **REXULTI®** solo (Consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). | |
| Intervención | Con el uso concomitante de **REXULTI®** con un inhibidor fuerte de CYP3A4, reducir la dosis de **REXULTI®** (Consultar 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). | |
| Ejemplos | Itraconazol, claritromiena, ketonoconazol. | |
| **Inhibidores de CYP2D6 fuertes*** | | |
| Impacto clínico | El uso concomitante de **REXULTI®** con inhibidores fuertes de CYP2D6 aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con el uso de **REXULTI®** solo (Consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). | |
| Intervención | Con el uso concomitante de **REXULTI®** con un inhibidor fuerte de CYP2D6, reducir la dosis de **REXULTI®** (Consultar 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). | |
| Ejemplos | Paroxetina, fluoxetina, quinidina. | |
| **Tanto inhibidores de CYP3A4 como inhibidores de CYP2D6** | | |
| Impacto clínico | El uso concomitante de **REXULTI®** con 1) un inhibidor fuerte de CYP3A4 y un inhibidor fuerte de CYP2D6; o 2) un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor fuerte de CYP2D6 o 3) un inhibidor fuerte de CYP3A4 y un moderado fuerte de CYP2D6; o 4) un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor moderado de CYP2D6; aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con el uso de **REXULTI®** solo (Consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). | |
| Intervención | El uso concomitante de **REXULTI®** con 1) un inhibidor fuerte de CYP3A4 y un inhibidor fuerte de CYP2D6; o 2) un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor fuerte de CYP2D6 o 3) un inhibidor fuerte de CYP3A4 y un moderado fuerte de CYP2D6; o 4) un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor moderado de CYP2D6; disminuyó la dosis de **REXULTI®** (Consultar 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). | |
| Ejemplos | 1) Itraconazol + quinidina<br>2) Fluconazol + paroxetina | 3) Itraconazol + duloxetina<br>4) Fluconazol + duloxetina |
| **Inductores de CYP3A4 fuertes** | | |
| Impacto clínico | El uso concomitante de **REXULTI®** con inductor de CYP3A4 fuerte disminuyó la exposición de brexpiprazol en comparación con el uso de **REXULTI®** solo (Consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). | |
| Intervención | Con el uso concomitante de **REXULTI®** con un inductor de CYP3A4 fuerte, aumentó la dosis de **REXULTI®** (Consultar 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). | |
| Ejemplos | Rifampicina, hierba de San Juan. | |

*En los estudios clínicos que investigan el uso adyuvante de **REXULTI®** en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, la dosis no se ajustó para inhibidores CYP2D6 fuertes (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina). Por lo tanto, los factores de CYP están considerados en las recomendaciones generales de dosificación y **REXULTI®** se puede administrar sin ajuste de dosis en los pacientes con trastorno depresivo mayor.

### Fármacos que no tienen interacciones clínicamente importantes con REXULTI®

Con base en los estudios farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis de **REXULTI®** cuando se administra de manera concomitante con inhibidores CYP2B6 (por ejemplo, triclopidina) o modificaciones pH gástrico (por ejemplo, omeprazol). Además no es necesario ajustar la dosis para sustratos de CYP2D6 (por ejemplo, dextrometorfano), CYP3A4 (por ejemplo, lovastatina), CYP2B6 (por ejemplo, bupropión), BCRP (por ejemplo, rosuvastatina) o P-gp (por ejemplo, fexofenadina) cuando se administran de manera concomitante con **REXULTI®**.

## 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

No conocidas.

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERTOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

#### Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de por vida en ratones ICR y ratas SD. Brexpiprazol se administró por vía oral durante dos años a ratones machos y hembras a dosis de 0.75, 2 y 5 mg/kg/día (0.9 a 6.1 veces la dosis humana máxima recomendada oral de 4 mg/día con base en mg/m$^2$ área de superficie corporal) y a ratas, machos y hembras a dosis de 1, 3 y 10 mg/kg y 3, 10 y 30 mg/kg/día, respectivamente (2.4 a 24 y 7.3 a 73 veces la dosis humana máxima recomendada oral, machos y hembras). En ratones hembra se incrementó la incidencia de adenocarcinoma de la glándula mamaria en todas las dosis y la incidencia del carcinoma adenoescamoso se incrementó de 2.4 y 6, 1 veces la dosis humana máxima recomendada. No se observó ningún aumento en la incidencia de tumores en ratones machos. En el estudio con ratas brexpiprazol no fue carcinógeno en ambos sexos a dosis de hasta 73 veces la dosis humana máxima recomendada.

Se han observado cambios proliferativos y/o neoplásicos en las glándulas mamarias y pituitarias de roedores después de la administración crónica de fármacos antipsicóticos y se considera que están mediados por prolactina. Se mostró el potencial de brexpiprazol para aumentar el nivel de prolactina sérica, tanto en ratones como en ratas. Se desconoce la relevancia para el riesgo humano de los hallazgos de los tumores endocrinos mediada por prolactina en roedores.



#### Mutagénesis

Brexpiprazol no fue mutagénico cuando se evaluó en el ensayo de mutación reversa bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). Brexpiprazol fue negativo para la actividad clastogénica en el ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas y no fue genotóxico en el ensayo de síntesis de ADN no programado *in vivo/in vitro* en ratas. Brexpiprazol fue clastogénico *in vitro* con células de mamífero, pero solo a dosis que indujeron citoxicidad. Con base en el peso de la evidencia, no se considera que brexpiprazol presente un riesgo genotóxico para los seres humanos.

#### Deterioro de la fertilidad

Se administraron dosis orales 0.3, 3 o 30 mg/kg/día (0.7, 7.3 y 73 veces la dosis humana máxima recomendada oral sobre una base mg/m$^2$) a ratas hembras antes de aparearse con machos no tratados y continuaron con el tratamiento durante la concepción y la implantación. Se observaron irregularidades en el ciclo estral y disminución de la fertilidad a dosis de 3 y 30 mg/kg/día. También se observó una duración prolongada del apareamiento y aumento de las pérdidas preimplantación a dosis de 30 mg/kg/día.

Se trató a ratas macho con dosis orales de 3, 10, o 100 mg/kg/día (7.3, 24 y 240 veces la dosis humana máxima recomendada sobre una base mg/m$^2$) durante 63 días antes del apareamiento con hembras no tratadas y durante los 14 días de apareamiento. No se observaron diferencias en la duración de los índices de apareamiento o fertilidad en los machos a cualquiera de las dosis de brexpiprazol.

## 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

### Tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor

La dosis de inicio recomendada para **REXULTI®** como tratamiento adyuvante es 0.5 mg o 1 mg una vez al día, tomada por vía oral, con o sin alimentos. (Consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Ajustar la dosis de 1 mg una vez al día con incrementos posteriores hasta alcanzar la dosis objetivo de 2 mg una vez al día. Se debe incrementar la dosis en intervalos semanales, con base en la tolerabilidad y la respuesta clínica del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 3 mg. Revaluar periódicamente para determinar la necesidad continua y la dosis apropiada para el tratamiento.

### Tratamiento de la esquizofrenia

La dosis de inicio recomendada para **REXULTI®** es 1 mg una vez al día, los días 1 a 4, tomada por vía oral, con o sin alimentos. (Consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

La dosis objetivo recomendada de **REXULTI®** es de 2 mg a 4 mg, una vez al día. Ajustar la dosis a 2 mg, una vez al día, del día 5 hasta el día 7, e incrementar a 4 mg el día 8 con base en la tolerabilidad y la respuesta clínica del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

## Ajuste de dosis para enfermedad hepática

Para pacientes con enfermedad hepática moderada a severa (puntuación Child-Pugh ≥7), la dosis máxima recomendada es de 2 mg, una vez al día, para pacientes con trastorno depresivo mayor y 3 mg, una vez al día, para pacientes con esquizofrenia. (Consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES, 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

## Ajuste de dosis para enfermedad renal

Para pacientes con enfermedad renal moderada, severa o en etapa terminal (depuración de creatinina Clcr 60mL/minuto), la dosis máxima recomendada es de 2 mg, una vez al día, para pacientes con trastorno depresivo mayor y 3 mg, una vez al día, para pacientes con esquizofrenia. (Consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES, 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

## Modificaciones de la dosis pa  a metabolizadores pobres de CYP2D6 y para uso concomitante con inhibidores o inductores CYP

Se recomiendan ajustes de la dosis en pacientes metabolizadores pobres de citocromo P450 (CYP) 2D6 conocidos y en pacientes que toman inhibidores de CYP3A4 o inhibidores de CYP2D6 o inductores fuertes de CYP3A4 concomitantes (ver Tabla 11). Si se suspende el fármaco coadministrado, ajustar la dosis de **REXULTI®** a su nivel original. Si se suspende el inductor de CYP3A4 coadministrado, reducir la dosis de **REXULTI®** al nivel original en un periodo de a 1 a 2 semanas. (Consultar 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO, 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

**Tabla 11: Ajustes de la dosis de REXULTI® para metabolizadores pobres de CYP2D6 y uso concomitante con inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4 y/o inductores de CYP3A4.**

| Factores | Dosis ajustada de REXULTI® |
|---|---|
| **Metabolizadores lentos de CYP2D6** | |
| Metabolizadores pobres de CYP2D6 | Administrar la mitad de la dosis habitual |
| Metabolizadores pobres de CYP2D6 conocidos que toman inhibidores CYP3A4 fuertes/moderados | Administrar un cuarto de la dosis habitual |
| **Pacientes que toman inhibidores del CYP2D6 y/o inhibidores del CYP3A4** | |
| Inhibidores de CYP2D6 fuertes* | Administrar la mitad de la dosis habitual |
| Inhibidores de CYP3A4 fuertes | |
| Inhibidores de CYP2D6 fuertes/moderados con inhibidores CYP3A4 fuertes/moderados | Administrar un cuarto de la dosis habitual |
| **Pacientes que toman inductores del CYP3A4** | |
| Inductores CYP3A4 fuertes | Duplicar la dosis habitual durante 1 a 2 semanas |

*En los estudios clínicos que investigan el uso adyuvante de **REXULTI®** en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, la dosis no se ajustó para inhibidores CYP2D6 fuertes (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina). Por lo tanto, los factores de CYP están considerados en las recomendaciones generales de dosificación y **REXULTI®** se puede administrar sin ajuste de dosis en los pacientes con trastorno depresivo mayor.



## 14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La experiencia de los estudios clínicos acerca de sobredosis en humanos con **REXULTI®** es limitada.

El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de soporte, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación, ventilación y tratamiento sintomático. Es necesario que el paciente continúe con una estrecha supervisión y vigilancia clínica hasta su recuperación.

Carbón

El carbón activado y el sorbitol (50 g/240 mL) orales, administrados una hora después de ingerir brexpiprazol oral, disminuyeron la $C_{máx}$ y el área bajo la curva (AUC) de brexpiprazol aproximadamente de 5% a 23% y de 31% a 39%, respectivamente, sin embargo, la información disponible sobre el potencial terapéutico del carbón activado en el tratamiento de una sobredosis con **REXULTI®** es insuficiente.

Hemodiálisis

No hay información sobre el efecto de la hemodiálisis en el tratamiento de una sobredosis con **REXULTI®**; no es probable que la hemodiálisis sea útil porque el brexpiprazol se une fuertemente a las proteínas plasmáticas.

El manejo de la sobredosis debe consistir en tratar los sintomas clínicos y la monitorización relevante. Se recomienda el seguimiento médico en un entorno especializado.

## 15. PRESENTACIONES

**REXULTI® 0.25 mg y 0.50 mg,** caja con 7 tabletas e instructivo anexo.
**REXULTI® 1 mg,** caja con 7, 10, 14 o 28 tabletas e instructivo anexo.
**REXULTI® 2, mg, 3 mg y 4 mg,** caja con 14 o 28 tabletas e instructivo anexo.

## 16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30 °C. Consérvese la caja bien cerrada.

## 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

- Su venta requiere receta médica.
- No se deje al alcance de los niños.
- En caso de embarazo o lactancia, consulte a su médico.
- Literatura exclusiva para médicos

- Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y mexico@lundbeck.com

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, deberá tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria pesada durante su uso.

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

**Hecho en Japón por**
Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima Factory,
463-10, Kagasuno, Kawauchi-cho, Tokushima-shi, Tokushima, 771-0192, Japón.

**Bajo Licencia de**
Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. 2-9 Kanda,
Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón.

**Acondicionado en Francia por**
Elaiapharm - Valbonne, 2881 Routes des Crêtes,
ZI Les Bouillides Sophia Antipolis, Valbonne, 06560, Francia.

**Para**
H. Lundbeck A/S Ottiliavej 9, DK-2500, Valby, 35800, Copenhague, Dinamarca.

**Representante Legal**
Lundbeck México, S.A. de C.V. Av. Insurgentes Sur 1605, Piso 28 de Torre Mural
Col. San José Insurgentes, C.P. 03900, Deleg. Benito Juárez, Ciudad de México, México.

**Importado y Distribuido por**
Lundbeck México, S.A. de C.V. Av. Gustavo Baz No. 109-113 Puerta 26, Col. San Pedro Barrientos, C.P. 54010, Tlalnepantla, México, México.

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 210M2018 SSA IV








Material exclusivo para el profesional de la salud.